

THESIS

MUNICH

1966

LAND MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PACIFIC PALISADES, CALIF.

**Zur Frage der Identität
von Bednarschen
und chronisch-rezidivierenden
Aphthen**

Dr. med. dent. Eugen Hüngerle



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

kommissarischer Direktor Prof. Dr. Carl Georg Schirren

**Zur Frage der Identität von Bednarschen
und chronisch-rezidivierenden Aphthen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen

Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität

zu

München

vorgelegt

von

Dr. med. dent. Eugen Hünigle

aus München

1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Th. Nasemann
Mitberichterstatter: Professor Dr. C. G. Schirren
Dekan: Professor Dr. med. Rudolf Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 5. April 1966

INHALTSANGABE

	Seite
A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	7
B. BEDNARsche APHTHEN	7
Aphthen der Mundhöhlenschleimhaut	8
Erste Form	8
Formverschiedenheiten	9
Zweite Form	10
Ätiologie	10
C. HABITUELLE APHTHEN	11
I. SYNONYMA	11
II. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK	12
III. KLINISCHE BETRACHTUNGEN	12
1. Morphogenese	12
2. Differentialdiagnose	13
3. Verlauf der Krankheit	14
4. Prognose	15
5. Therapie	15
IV. PATHOHISTOLOGIE	17
V. ÄTIOLOGIE	19
VI. ERBLICHKEIT DER REZIDIVIERENDEN APHTHEN	21
D. DISKUSSION	27
E. ZUSAMMENFASSUNG	41
LITERATURVERZEICHNIS	43
LEBENS LAUF	55

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Im Bereich der Schleimhaut von Lippen, Zunge und Wange kommen häufig entzündliche, mit einem Fibrinbelag belegte Effloreszenzen vor, die oft zu Rezidiven neigen und therapeutisch nur symptomatisch beeinflussbar sind; diese Effloreszenzen werden als Aphthen bezeichnet.

Nach *Schuermann* (1958) können die Aphthen morphologisch-klinisch als „entzündliche, herdförmig in Ein- und Mehrzahl auftretende, gegebenenfalls disseminierte croupöse (pseudomembranöse) Effloreszenzen der Schleimhäute, meist nur bis zu etwa Linsengröße, von rundlicher oder ovaler Begrenzung mit einem oberflächlichen, gelblich-weißen oder grau-weißen Belag“ definiert werden. Diese Veränderung entsteht auf geröteter, unterschiedlich stark ödematöser, auch infiltrierter Unterlage. Der gelblich-weiße Belag kommt durch fibrinöse Exsudation in bzw. unter das oberflächlich nekrotisierende Epithel zustande. Aus der Vielfalt der Aphthenkrankheiten sollen die *Bednarschen* und die chronisch-rezidivierenden Aphthen herausgegriffen und auf ihre mögliche Identität hin untersucht werden.

B. BEDNARSche APHTHEN

I. SYNONYMA: Epstein'sche Pseudodiphtherie,
ulcera pterygoidea (*Kümmel*, 1922).

II. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

Die erste Erwähnung über aphthöse Erkrankungen der Säuglinge im Bereich des weichen Gaumens finden wir im französischen Schrifttum bei *Valleix* (1838).

Die erste genaue morphologische Beschreibung im deutschen Schrifttum stammt von *Bednar* (1850); im Rahmen der vorliegenden Fragestellung erscheint uns die Wiedergabe der Originalarbeit angezeigt:

Aphthen der Mundhöhlenschleimhaut (wörtlich zitiert nach Bednar)

„Die Aphthen, das sind auf rundliche oder länglichrundliche Inseln umschriebene Exsudationen der Mundhöhlenschleimhaut, nehmen entweder bloß die beiden Gaumenwinkel ein oder sie sind in größerer Zahl auf der Schleimhaut der Mundhöhle und der Zunge zerstreut. Die erste Form wurde nur bei Kindern in den ersten sechs Wochen schon vom zweiten Lebenstage an, die zweite sowohl bei Neugeborenen, als auch bei älteren Kindern beobachtet.

Erste Form

An der Schleimhaut der Mundhöhle erscheinen symmetrisch an beiden Gaumenwinkeln in Form kreisrunder, zwei bis fünf Linien im Durchmesser betragende Inseln, in das Schleimhautgewebe gesetzte, weißliche faserstoffige Exsudationen, welche nach einer zwei- bis zehnmal dreitägigen Dauer mit Schmelzung, Abstoßung des Exsudats, gesetztem Substanzverluste der Schleimhaut und Überhäutung der zurückgebliebenen reinen Erosionen ihren Verlauf durchmachen.

Wenn man den Mund des Kindes öffnet und die Zunge herabdrückt, so bemerkt man beiderseits wie die Schleimhaut der Mundhöhle vom Alveolarfortsatze des Oberkiefers in einer bogenförmigen Falte, welche an der inneren Wand der Backen anliegt, auf den des Unterkiefers übergeht. Beinahe 2 Linien weit von der Mitte dieser Umgebung nach innen findet man die Stellen der stattfindenden Exsudation, nämlich am hinteren äußeren Winkel des horizontalen Teiles des Gaumenbeines vor dem Gaumensegel, und anstoßend nach außen und hinten findet man den hakenförmigen Fortsatz des Gaumensegels. Immer auf derselben Stelle, nämlich den beiden Gaumenwinkeln, sieht man zuerst, wie auch sehr oft im ganzen Isthmus faucium, jedoch hier etwas sparsamer, eine netzartige Gefäßinjektion, mit welcher zugleich, oder einige Tage später, das Exsudat gesetzt wird. Dieses wird zuerst in der Größe eines Stecknadelkopfes bis zu der einer Linse sichtbar, ist gräulich oder gelblich

weiß, kreisrund und — indem es sich unter dem unverletzten Epithel befindet — auf seiner Oberfläche glatt, mit einem schmalen Entzündungshofe umgeben und erreicht in 3-6 Tagen seine größte Ausdehnung, so daß in sehr vielen Fällen der Durchmesser der Exsudatscheibe 5 Linien beträgt. Auf den Schmelzungsprozeß unter dem körnig zerfallenen Exsudate folgt dessen Ablösung, welche meistens von den Rändern, selten von der Mitte aus geschieht, und keine aphthösen Geschwüre, sondern runde Erosionen zurückläßt, deren Ränder die Schleimhaut und deren Grund der gelockerte, submuköse Zellstoff bildet.

Die Überhäutung derselben ohne Narbenbildung geschieht von den Rändern und vom Grunde zugleich aus.

Formverschiedenheiten

- a) Die Exsudation fehlt auf einer Seite oder sie ist auf einer Seite größer als auf der anderen.
- b) In anderen Fällen sieht man beiderseits oder nur auf einer, häufig auf der linken Seite, zwei confluierende Exsudatscheiben in der Form eines Achters.
- c) Oft entsteht eine dritte Exsudation in der Mittellinie des Gaumengewölbes, der sutura palatina entsprechend und dem Längsdurchschnitte eines Roggenkornes ähnlich.
- d) Selten kommen außer den an den Gaumenwinkeln bestehenden, noch 2 andere, demnach innen und hinten am Gaumensegel gelegene, weniger regelmäßig geformte Exsudationen vor, wodurch das Geschrei des Kindes klanglos wird.
- e) Zuweilen treten am Grunde der Erosionen einige Blutstropfen aus, die zu einer braunen, dünnen Kruste vertrocknen und nach 24 Stunden wieder verschwinden.

Die funktionellen Störungen beschränken sich auf das gehinderte Saugen. Das Kind fährt längere Zeit mit offenem Munde an der dargereichten Brustwarze hin und her, bevor es dieselbe faßt, um

einige Züge zu machen, worauf es dieselbe wieder ausläßt und kläglich zu schreien anfängt; oder das Saugen findet durch ein oder zwei Tage gar nicht statt, was sich immer während der Bildung der Aphthen ereignet, selten während des weiteren Verlaufes derselben und nicht durch einen verminderten Durst, sondern durch Schmerzen herbeigeführt wird, welche die Saugbewegung hervorruft.

Diese Form der Aphthen können neben einer jeden anderen Krankheit der Säuglinge vorkommen oder ganz unabhängig von derselben ihren Verlauf durchmachen. Dieselbe steht auch mit dem Soor der Mundhöhle, welcher zufällig neben ihr bestehen kann, in keinem näheren Zusammenhange. Ihr Verlauf läßt sich durch kein Mittel abkürzen, und ihr Ausgang bei Abwesenheit einer gefährlichen Komplikation ist stets ein günstiger, deshalb wäre es höchst überflüssig, die Mundhöhle mit Mucilago zu verschmieren oder mit Ätzmitteln zu verwunden.

Die zweite Form

Bei Kindern im ersten Lebensmonate findet man fast unter 100 Fällen nur einmal die Aphthen an der Oberfläche oder an der Spitze der Zunge, welche auch den oben beschriebenen Verlauf haben.“

Bednar geht dann noch auf den Begriff der stomatitis aphthosa ein, die er auf Grund der infektiösen Genese in Gegensatz zu den oben beschriebenen Aphthen stellt.

Ätiologie

Nach *Baginsky* (1892) entstehen die *Bednarschen* Aphthen

1. als echte Decubitalgeschwüre auf dem Boden einer katharrhalisch infizierten Schleimhaut;
2. bei der Mundreinigung durch mechanische Reizung der Schleimhaut (*Ehmann* und *Stickl*, 1960; *Mainka*, 1932).

Anatomisch sind diese Entstehungsursachen insofern recht einleuchtend, als vom hamulus pterygoideus zum Unterkiefer das ligamen-

tum pterygomandibulare zieht, das beim Saugen oder Öffnen des Mundes straff gezogen wird, wobei das Blut aus den Gefäßen der dicht darüber gespannten Pharynxschleimhaut verdrängt wird. Es ist verständlich, daß der Saugeffekt auf diese an und für sich also mangelhaft ernährten Stellen der Schleimhaut namentlich dann deletär wirken wird, wenn katharrhalische Abschilferungen oder Auflockerungen des Epithels gleichzeitig vorhanden sind (*Henoch*, 1892). *Epstein* (1880) wies auf die ohnehin sehr starke Epithelabschilferung bei Neugeborenen hin. *Fieux* findet in 95% der Fälle bei Neugeborenen an und neben der raphe palatina Epithelperlen, welche normalerweise resorbiert werden. Während *Bohn* (1866) sie als verstopfte Schleimfollikel, ähnlich den Milien der Haut, *Guyon* und *Thierry* sie als Epidermoidcysten, *Moldenhauer* sie als solide, vom Epithel in die Schleimhaut hineingewucherte Zapfen und als sich entwickelnde Drüsenschläuche betrachten, ergaben die Untersuchungen *Epsteins* (1880), daß man es hier mit epithelgefüllten Spalträumen, welche nach der Vereinigung der beiden Gaumenhälften zurückbleiben, zu tun hat.

Wird das sehr dünne und deshalb sehr empfindliche Gaumenepithel mechanisch — sei es durch Druck beim Saugen oder allein durch Gewebsspannung oder den reinigenden Finger und dergleichen — zerstört, so können eventuell sekundäre Infektionen oder Mazerationen in den Buchten entstehen, die zu Erosionen oder nur Scheinerosionen führen (*Kaiserling*, 1928). Ein Zusammenhang mit der Maul- und Klauenseuche besteht nicht (*Beller*, 1952).

C. HABITUELLE APHTHEN

I. SYNONYMA

Chronisch-rezidivierende Aphthen (*Mikulicz*, 1898), habituelle Aphthen (*Flusser*, 1933), Stomatitis neurotica chronica (*Jacobi*, 1894), Aphthae resistentiae (*Jadassohn*, 1896), ulcus mucosae oris (*Löblowitz*, 1910), Periadentitis mucosae chronica recurrens (*Sutton*, 1911), Dyspeptic ulcer der angloamerikanischen Literatur, nicht-infektiöse Aphthen.

II. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

Hippokrates, der diesen Namen bereits gekannt hat, verstand unter Aphthen Affektionen der Mundhöhle, die mit oberflächlichen Ulcerationen der Mundhöhlenschleimhaut einhergingen, einschließlich der Soorerkrankung.

Bei seinen Nachfolgern und besonders später unter den römischen Ärzten wurde das Wort „aphtha“ zum Inbegriff fast aller Mundkrankheiten. So beschrieben *Aretacus*, *Sylvius* und *Mercurialis* die Aphthen als papulöse Gebilde oder Blasen auf der Schleimhaut, die in einfache oder gangränöse Ulcerationen übergehen können.

Billard gab 1823 in seinem Werk „*Traité des maladies des enfants nouveaunés et à la mamelle*“ eine Definition der Aphthen, die er als eine Erkrankung der Mundschleimhaut auffaßte, welche sich durch plötzliches Auftreten von kleinen circumscribten Geschwürcchen charakterisierte, von denen jedes einzelne stark brennende Schmerzen, besonders beim Kauen, Schlucken und Sprechen verursachte.

Bouloy und *Paillart* sowie *Duges* und *Good* unterschieden erstmals zwischen einer chronischen und akuten Verlaufsform dieser Erkrankung.

1898 prägte *Mikulicz* den Begriff „chronisch rezidivierende Aphthen“ auf Grund des chronisch rezidivierenden Verlaufes der 1-2, seltener 3-5 Effloreszenzen.

III. KLINISCHE BETRACHTUNGEN

1. Morphogenese

Die Primäreffloreszenz ist das Bläschen, dem der entzündliche Hof (Halo) noch fehlt. Es ist sogar zunächst von einem ischämischen Hof umgeben (*Mathis* und *Herrmann*, 1962). Erst die erodierte Aphthe ist schmerzhaft. Es ist also nicht verwunderlich, daß im allgemeinen lediglich das sekundäre Stadium der Aphthe, nämlich die rundlich, manchmal auch oval oder polygonal, scharf, aber auch unregelmäßig,

zackig, zuweilen schlitzartig begrenzte, kaum mehr als Linsengröße erreichende, von einem fibrinösen weißlichen oder grau-weißlichen, festhaftenden Belag bedeckte, schüsselförmig gedellte, schmerzhafte Erosion, die sich mit einem geröteten Halo gegenüber der unveränderten Mundschleimhaut absetzt, als aphthentypisch beschrieben wird.

Fast immer treten nur einzelne oder wenige, selten mehr als 5 Aphthen auf. Gerne sind sie an den Schleimhautumschlagstellen (z. B. von der Wangenschleimhaut zum Zahnfleisch oder von letzterem zur Lippenschleimhaut) lokalisiert, vor allem in den Schleimhauttaschen, wie etwa neben dem Zungenbändchen (*Nasemann*, 1958). Der Lippensaum und die äußere Haut bleiben stets frei. Es treten keine stomatitis, kein foetor ex ore und kein Speichelfluß auf.

2. Differentialdiagnose

Seit 30 Jahren weisen die Autoren (*Dodd*, *Johnston* und *Buddingh*, 1938; *Flusser*, 1930; *Gans*, 1924; *Sturm*, 1947; *Wolf*, 1946; *Haensch*, 1953; *Jordan*, 1933; *Kumer*, 1932, 1933, 1941, 1943; *Lippe*, 1948) auf die wichtigste Differentialdiagnose, nämlich zwischen der Stomatitis aphthosa und den chronisch-rezidivierenden Aphthen hin. Die Ergebnisse wurden von *Schuermann* (1958) tabellarisch zusammengefaßt (Tab. 1).

Weitere Differentialdiagnosen kommen noch in Frage:

Solitär metastatische Aphthen:

Sie sind morphologisch kaum von den habituellen Aphthen zu unterscheiden. Wesentlich anders jedoch ist ihr Verlauf. Die metastatischen Aphthen rezidivieren nicht. Sie kommen durch haematogene Absiedlung zustande, z. B. bei Typhus abdominalis oder bei Brucellosen.

Morbus Behçet:

Aphthöse Mundschleimhautveränderungen gehören als ein Kardinalsymptom zum Erscheinungsbild des Morbus Behçet. Weitere Haupt-

merkmale dieses Trisymptomenkomplexes sind die Hypopyon-Iritis (bzw. Ophthalmia lenta Gilbert) und ulceröse Veränderungen am Genitale. Die multiplen Aphthen können den habituellen Aphthen sehr ähnlich sein, z. T. recht tief ulcerieren. Die Differentialdiagnose stützt sich auf die Verknüpfung mit den anderen Symptomen.

Bednarsche Aphthen:

Sie entstehen meist mechanisch, z. B. im Anschluß an Zahnbehandlung und Reinigungsmaßnahmen. Sekundär kommt es zu bakterieller Besiedlung und dann zu oberflächlicher Nekrose des Epithels der Mundschleimhaut.

Dekubitalgeschwüre:

Vor allem bei Pertussis sieht man im Bereich des Zungenbändchens Geschwüre auftreten (Nasemann, 1958).

Stomatitis ulcero-membranacea:

Eine Verwechslung ist durch den charakteristischen Sitz (meist in den Interdentalräumen beginnend), die schnell zerfallende Gingiva und den Nachweis der Plaut-Vincent'schen Bazillen kaum möglich (Greve, 1947).

3. Verlauf der Krankheit

Nach psychischen Traumen, Magen- und Darmstörungen, Menstruation oder mechanischen Insulten, entsteht das nach *Schuermann* (1958) sehr flüchtige, vom Arzt fast nie zu sehende Frühstadium der habituellen Aphthen, nämlich ein Bläschen. Sehr bald bilden sich auf leicht entzündlich infiltriertem Grund reiskorn- bis linsengroße, mitunter auch bohnen- bis fingernagelgroße Erosionen, ja Ulcerationen mit gelblichgrauem, z. T. auch mehr weißlichem, zentral eingesunkenem Grund, die von einem lebhaft roten Hof umgeben sind. Die Begrenzung ist relativ scharf, die Form oval, polygonal, doch zuweilen auch unregelmäßig, zackig, winklig und schlitzzartig. Meist treten nur einzelne oder wenige (2-5), sehr selten mehr als 5 Aphthen auf. Gerne sind sie an den Schleimhautumschlagstellen

lokalisiert, vor allem auch in den Schleimhauttaschen. Sie können jedoch auch am Zungenrand, an der Zungenspitze, auf dem Zungenrücken und am weichen Gaumen sitzen. Nie bilden sie sich am Lippensaum, in der Mundumgebung oder auf der Gesichtshaut (Nasemann, 1958). Wie Schuermann (1955, 1958) und Greither (1955) in ihren Monographien mitteilen, führen habituelle Aphthen oft zu einer schmerzhaften Vergrößerung der regionalen Lymphknoten. Sonst kommt es jedoch nicht zu wesentlichen Allgemeinerscheinungen wie bei akuten zyklischen Infektionskrankheiten. Zwar haben die Patienten beim Essen und Sprechen Schmerzen, doch finden sich weder nennenswerte Begleitsomatitiden, Salivatio und Blutungsneigung, noch ein fauliger foetor ex ore.

Akut verläuft bei den habituellen Aphthen nur die Bildung der Einzeleffloreszenzen. Gewöhnlich dauert der Aphthenschub ein bis zwei, mitunter 3-4 Wochen. In erster Linie erkranken Erwachsene aller Lebensalter, wesentlich seltener Kinder. Die Abheilung geschieht meist narbenlos, bei tieferen Ulcerationen können jedoch Narben entstehen (Nasemann, 1958).

4. Prognose

Wenngleich noch keine wirksame kausale Therapie möglich ist, die das Wiederauftreten der habituellen Aphthen verhindert, ist die Prognose gut, obwohl die Nahrungsaufnahme durch ihre Schmerzhaftigkeit erschwert ist und so das Allgemeinbefinden darunter leiden kann.

5. Therapie

Da noch keine wirksame kausale Therapie existiert, muß man sich auf palliative Maßnahmen beschränken. Durch Ausheilung eventuell vorhandener Grunderkrankungen (Diarrhoen, Magengeschwüre, dentogene Fokalinfectionen, Zyklusstörungen, Diabetes u. a.) lassen sich z. T. Behandlungserfolge erzielen (Sachse, 1953; Kurtz, 1955; Natzel, 1953). Linderung der Beschwerden bei den einzelnen Schüben und schnellere Abheilung können durch eine Reihe von Maßnahmen bewirkt werden. Die Behandlung mit *Vitaminen* soll noch am

günstigsten das Krankheitsbild beeinflussen. So empfiehlt *Degos* (1951) die intravenöse Zufuhr von hohen Dosen Vitamin C (1-2 g pro die).

Eine gleichzeitige Verabreichung von Vitamin C und Calcium (z. B. *Cebion* und Calcium Sandoz in derselben Spritze aufgezogen) kann versucht werden. Aber auch die B-Vitamine, B₁₂ (*Osswald*, 1957; *Mann*, 1954; *Künzel*, 1957; *Brachmann*, 1954), B₆ (*Dumas* und *Drouin*, 1961), Nikotinsäureamid (*Cachera*, 1940) und Kombination von Nikotinsäureamid, Bepanthen und Folsäure (*Nikofol*) zusammen mit Penicillin (*Schmittinger*, 1951) sollen Erfolge erzielen. Gelegentlich führt die Umstimmung durch einen Vigantolstoß (3 mal 10 mg Vigantol forte = Vit. D₃ pro Woche) einen günstigen Effekt herbei (*Nasemann*, 1958).

Schmerzlinderung kann intensive Lokalbehandlung verschaffen, z. B. Pinselung mit anästhetischen Mitteln (*Knierer*, 1958), Myrrhentinktur, Pyoktanin (*Becker*, 1957), Glycerin-Tannin (*Priebe*, 1960), Par-Eufin (*Boehringer*; *Wolff*, 1952), Argentum nitricum-Lösung, Ätzung mit Chromsäure, Formaldehyd (40%) *Pollak* (1927), Mundspülungen mit Wasserstoffsuperoxyd, Boraxlösung, Kamillosan (*Tholuck*, 1929), Salbei- oder Kamillentee, das Lutschen von Aureomycin-, Siogeno- oder Panflavin-Pastillen (eine Tabl. alle 2-3 Stunden) und Terramycin-Mundwäsche (*Collings* und *Stout*, 1954). *Schmidt* (1958) verwendet zur Linderung der schmerzhaftesten 1. Phase die Aufkochung von Quittenkernen als Spülung, die Auflage von Kupfer-Reogan in der 2. Phase, die bereits nach wenigen Stunden Erleichterung verschaffen soll.

Auf Fehlsteuerung endokriner Organe zurückzuführende Aphthen sollen auf Cortisongaben (z. B. 3 mal 5 mg Desoxycorticosteronacetat) ansprechen (*Sohr*, 1958, 1959, 1960; *Mierau*, 1962; *Bergmann*, 1964; *Krüger* und *Rennefarth*, 1961).

Greither (1955) rät schließlich zum Betupfen der Aphthen mit einer 5%-igen Bepanthenlösung oder zu ganz kurzem, nur wenige Sekunden langem Touchieren mit flüssigem Stickstoff.

Es dürfte außer Zweifel sein, daß aufgepfropfte Sekundärinfektionen die Abheilung der Aphthen wesentlich verzögern. Nachdem in den

letzten Jahren immer häufiger penicillinresistente Bakterien festgestellt wurden, suchten *Schmidt-Gärtner* (1961), *Kienholz* (1957) nach neuen wirksamen antibiotischen Stoffen. Sie verordneten 0,1%-0,2%-ige Meerrettichölsalbe (Salbengrundlage Polyaethylenglycoll 1500).

Es sollen auch die Versuche mit diätischen Maßnahmen, nämlich Umstellung auf lactovegetabile Kost (*Oppenheim*, 1937; *Kern*, 1960) und Eigenvaccineinjektionen (*Jordan*, 1933) erwähnt werden. Die Vielzahl der Therapieanweisungen macht jedoch deutlich, daß es noch kein Spezifikum gibt.

IV. PATHOHISTOLOGIE

Es herrschen in der Literatur zwei völlig gegensätzliche Meinungen hinsichtlich der histologischen Entwicklung der Aphthen. Während die einen Autoren sich für ein primäres Bläschenstadium der habituellen Aphthen aussprechen, wollen die anderen nur eine serofibrinöse In- und Exsudation beobachtet haben.

a) Die Vertreter der Meinung vom primären Bläschenstadium der Aphthen sind:

Bamberger (1864), *Herrmann* (1932), *Cahn* (1936), *Kumer* (allerdings Bläschen selten, 1934), *Darrier*, *Civatte* und *Tzanck* (1949), sowie *Thoma* (gestützt auf die Beobachtungen *Cahns*, 1954), *Grabinski* (1940).

b) Die Entwicklung der Aphthen durch serofibrinöse In- und Exsudation nehmen an:

Bohn (1880), *Henoch* (1888), *Fraenkel* (1888), *Jadassohn* (1896), *Adrion* (1928), *Greither* (1955), *Schuermann* (1958) und *Rebel* (1960).

Mathis und *Herrmann* (1962) sind auf die sich bei dieser Sachlage aufdrängende Frage eines vorliegenden Ausschließungsverhältnisses eingegangen.

Von einem Patienten mit 2 Effloreszenzen, die als aphthentypisch galten, wurde eine seit 3 Tagen bestehende Einzelaphthe mit dem

veränderten Gewebsbezirk exzidiert, formolfixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Neben dem parakaratotisch verhornten Epithel läßt sich eine Erosion und daneben scharf abgegrenzt ein intraepitheliales Bläschen mit scholligem Inhalt erkennen.

Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich, daß die Bläschendecke aus stark abgeplatteten Zellen des stratum corneum und einigen wenigen Zellen des stratum spinosum besteht. Der Bläschengrund setzt sich aus dem restlichen stratum spinosum sowie dem stratum Malpighii zusammen. In beiden erkennt man degenerative Vorgänge, Verdämmern und Zerfall der Kerne. Die Abgrenzung gegen die darunterliegende Submukosa wird dadurch und infolge der Maskierung durch durchwandernde Entzündungszellen unscharf. Die noch im epithelialen Verband liegenden Zellen werden durch entzündliche Vorgänge wie ödematöse Durchträngung (In- und Exsudation) und die durchwandernden Zellen auseinandergedrängt. Hierbei treten die Interzellularbrücken deutlich hervor. Von diesen im Verband liegenden Zellen lösen sich einzelne oder zusammenhängende Zellkomplexe ab, die frei im Bläschenlumen liegen und z. T. mit dem Insudat verbacken sind. Der Untergang wird sowohl durch retikulierende als auch ballonierende Degeneration vollzogen.

Das Insudat erscheint homogen, von wenigen Rundzellen durchsetzt, vakuolig und erfüllt nicht den ganzen Hohlraum. Die neben dem Bläschen liegende Erosion reicht kaum tiefer als die unveränderten Partien des Epithels in die Submukosa vorspringen. Der Grund der Erosion wird wallartig von einem dichten Zellinfiltrat begrenzt. Dieses Infiltrat (Rundzellen und Leukozyten), welches in der Tiefe an Intensität verliert, erstreckt sich bis in die Submukosa. Über die Oberfläche des Epitheldefektes spannt sich ein schmaler Gewebstreifen, den man bei stärkerer Vergrößerung als verhornte Epithelschicht erkennen kann (die Autoren vermuten, daß es sich um rein mechanisch bedingte Verhältnisse handelt, wobei die verhornte Zellschicht am längsten dem Druck der Infiltratzellen standhält). Der Streifen ist nicht mehr gespannt, sondern an manchen Stellen eingesunken bzw. eingerissen.

V. ÄTIOLOGIE

Die Ätiologie der chronisch-rezidivierenden Aphthen ist bis heute unbekannt. Es wurden jedoch zahlreiche ätiologische Untersuchungen und Überlegungen angestellt, die nachfolgend erörtert werden sollen.

Kilbourne (1951) sowie *Barill* und Mitarbeiter (1963) berichteten, daß bei rezidivierenden Aphthen die Isolation eines Virus gelungen sei. Durch Verimpfung auf Babymäuse und die Chorioallantoismembran sowie durch serologische Untersuchungen identifizierte *Kilbourne* (1951) das Virus als Herpes simplex-Virus. Der Nachweis gelang bei 3 Rezidiven desselben Patienten; bei 2 weiteren Rezidiven verlief der Versuch negativ.

Diese Ergebnisse sind sehr kritisch zu bewerten, weil sie von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten. Außerdem sei daran erinnert, daß das Herpes simplex-Virus ohnehin in der Mundhöhle sehr häufig vorkommen kann.

Prädestiniert für den Befall mit habituellen Aphthen sind *vegetativ-labile* (*Greither*, 1955; *Sturm*, 1947), „nervöse“ Menschen vor allem dann, wenn neben *seelischen Aufregungen* (*Osswald*, 1957; *Schuermann*, 1954) gleichzeitig *Ernährungs- und Verdauungsschäden* (*Greither*, 1955; *Höring*, 1952, 1955; *Osswald*, 1957; *Port* 1957; *Schuermann*, 1954; *Schmidt*, 1958; *Weinberger*, 1935; *Hentze*, 1932; *Landgraf*, 1939) vorliegen. Im angelsächsischen Schrifttum findet sich sowieso die charakteristische Bezeichnung „*dyspeptic ulcer*“. Auch hormonelle Einflüsse mit Bindung an den menstruellen Zyklus scheinen beim Entstehen der Erkrankung eine Rolle spielen zu können (*Greither*, 1955; *Lammert*, 1956; *Osswald*, 1957; *Schuermann*, 1954; *Stiebert* und *Schneider*, 1943; *Mikulicz*, 1922; *Ehmann* und *Stickl*, 1960).

Port und *Euler* (1915, 1934) glauben, daß weniger die Menstruation an sich als vielmehr eine hormonelle Dysfunktion von Seiten des Ovars ein prädisponierendes Moment darstellt. Für diese Auffassung spricht besonders ein Fall von *Klein*, der bei einer Frau in der

Menopause weiterhin in regelmäßig wiederkehrenden Erscheinungsintervallen, die den früheren Mensesblutungen entsprachen, habituelle Aphthen der Mundschleimhaut sah.

Ob einem *Vitaminmangel* (Bumiller, 1952; Höring, 1952; Stepp, 1936) oder *Allergien* (Höring, 1952; Lammert, 1956; Schmidt, 1958; Wolff, 1952; Ehmann und Stickl, 1960; Sturm, 1947; Leppert, 1934) eine ätiologische Bedeutung zukommt, ist bisher unbewiesen. Lordick (1935), Flusser (1930), Berberich (1932), Greither (1955) und Schmidt (1958) beobachteten das Krankheitsbild nach *neurotrophischen* und *konstitutionell* bedingten *Schleimhautschäden*.

Wolff (1952) glaubt in der chronisch-rezidivierenden Aphthe eine Parallele zum *ulcus ventriculi* zu erblicken. Wie v. Bergmann begründet er seine Theorie dadurch, daß bei den Aphthenträgern vegetativ stigmatisierte Individuen gefunden werden. Anatomisch weist er außerdem auf die engen Beziehungen des Nervus trigeminus einerseits zu den Ganglien des Kopfgebietes, die eine Besonderheit darstellt, und andererseits zu der *arteria maxillaris* hin.

Als physiologisch-chemisches Substrat dieser neurodystrophischen Störung denkt er an eine Störung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-systems. Auch Löblowitz (1910) und Paschke (1934) sind der Ansicht, daß es durch Gefäßstörungen zu Schädigungen der Mundschleimhaut kommen kann.

Während die bisher beschriebenen „Noxen“ nur zeitweise ihren Einfluß geltend machen können, kommen in der Mundhöhle durch zahnerhaltende Maßnahmen Intoxikationen vor, die täglich mit gleichbleibender Intensität auf die Schleimhaut einwirken. Gemeint ist die Resistenzminderung durch Metalle oder Metallgruppen im Munde auf Grund der Entstehung galvanischer Ströme. Nach Tholuck (1925) kann ein Strom auftreten:

1. Wenn eine Metallfüllung nicht durchweg dieselbe Dichte hat;
2. wenn zwei aus verschiedenen Metallen hergestellte Füllungen sich berühren;

3. wenn eine Zahnersatzplatte aus verschiedenen Goldlegierungen zusammengesetzt ist;
4. wenn Zahnersatzplatten, Metallklammern, Kronen, Brücken, Richtapparate oder Füllungen aus anderen Metallen miteinander in Berührung kommen.

Hattemer (1956) faßt die möglichen gesundheitlichen Schädigungen durch zahnerhaltende Maßnahmen zusammen:

1. Durch Intoxikation der Metallionen entsteht im Bereich der direkten Einwirkung auf die Mundschleimhaut das Bild einer normergischen Entzündung (z. B. Glossitis, Gingivitis, Stomatitis);
2. durch galvanische Ströme kommt es gelegentlich zu Störungen der Speichelsekretion, vegetativen Störungen und Erkrankungen im Bereich des Verdauungstraktes;
3. und diesem Punkt mißt *Hattemer* die größte Bedeutung zu, können sich Metallteilchen als Haptene infolge der außerordentlich guten Resorptionsfähigkeit der Mundschleimhaut an einen Eiweißschlepper anhängen und dadurch zum Vollantigen werden. Als Ausdruck der dadurch ausgelösten lokalen allergisch-hyperergischen Reaktion sind das Ödem, die Hyperämie und der sekundäre Epitheldefekt bekannt.

VI. ERBLICHKEIT DER REZIDIVIERENDEN APHTHEN

Entscheidend für die Disposition der Mundschleimhaut zur Erkrankung an habituellen Aphthen dürfte eine pathologische Erbanlage sein (*Schulze*, 1964). Schon *Zöllner* (1931) konnte in 6 von 12 Fällen anamnestiche Hinweise auf Erbllichkeit finden. Beobachtungen über die Anfälligkeit mehrerer Geschwister oder Familienangehöriger sind relativ häufig (*Strandberg*, 1911; *Frese*, 1911; *Ullmann*, 1926; *Zöllner*, 1931; *Kochs*, 1940; *Hager*, 1959). Umfangreichere Erhebungen verdanken wir neben *Eitminaviçituté* (1949), *Lordick* (1935) und *Kochs* (1940), vor allem *Schmidt* (1940, 1958).

Kochs (1940) sah unter 17 Behafteten in 4 Generationen 13 Frauen und nur 4 Männer. Da eine Übertragung vom Vater auf den Sohn fehlte, hielt er wegen der Bevorzugung des weiblichen Geschlechts einen *dominant geschlechtsgebundenen* (x-chromosomalen) Erbgang für möglich. Auch in dem von *Schmidt* (1940, 1958), erstmalig 1940 beschriebenen und 1958 auf die fünfte Generation erweiterten Stammbaum standen 8 behafteten Frauen 3 behaftete Männer gegenüber; ein weiterer behafteter Mann heiratete in die Sippe ein. Auch hier könnte man deshalb an einen x-chromosomalen Erbgang denken. Da jedoch sowohl in der von *Kochs* (1940) als auch in der von *Schmidt* (1958) erforschten Sippe Töchter behafteter Männer nicht erkrankt waren, und da *Lordick* (1935) in einer Sippe, in welcher in 4 Generationen 8 Männer und 5 Frauen erkrankt waren, Übertragung vom Vater auf den Sohn beobachtet hat, kommt x-chromosomal Erbgang wohl nicht in Frage. Vielleicht ist die hormonelle Umstellung zur Zeit der Menses bei bestehender erblicher Disposition häufig das auslösende Moment und damit der Grund für die in einigen Sippen zu beobachtende Häufung der Erkrankung im weiblichen Geschlecht. Die Penetranz des in einem Autosom lokalisierten dominanten Gens ist so groß, daß ein Überspringen einer Generation sehr selten ist. Im Hinblick auf den bisher in der Literatur noch nicht geklärten Vererbungsmodus der rezidivierenden Aphthen (= RA) führte *Ship* (1965) eine umfangreiche Untersuchung durch, um die Möglichkeit der Vererbung erneut zu prüfen bzw. einen dominanten oder rezessiven Erbgang zu eruieren. In dieser Studie wurden die Daten von 815 Familien mit 1974 Kindern ausgewertet. Dominanter und rezessiver Erbgang wurden nach den bei *Stern* (1960) und *Lilienfeld* (1962) angegebenen statistischen Methoden geprüft, die wir zum besseren Verständnis der Originalarbeit von *Ship* (1965) entnommen haben und nachstehend wiedergeben (Tab. 2 und 3).

Um einen statistisch verwertbaren Test zur Prüfung der Null-Hypothese bei dominantem oder rezessivem Allel-Erbgang zu erhalten, wurden die befallenen Nachkommen von drei verschiedenen Elternkombinationen bestimmt:

- I. Beide Eltern RA-negativ,
- II. ein Elternteil RA-positiv, der andere RA-negativ,
- III. beide Eltern RA-positiv.

Bei der Gruppe II wurde weiterhin in die Kombinationen RA-positiver Vater, RA-negative Mutter und RA-positive Mutter, RA-negativer Vater unterschieden, um die Möglichkeit einer geschlechtsgebundenen Erbllichkeit zu prüfen (Tab. 4 und 5).

Die Berechnung von Häufigkeiten, gestützt auf das beobachtete Probanden-Gengut, stellt die Grundlage für die statistische Berechnung zu erwartender und beobachteter Verhältniszahlen dar.

Ein Vergleich zwischen der erwarteten Häufigkeit für chronisch rezidivierende Aphthen (= RA) bei Nachkommen ist bei 3 möglichen Elternkombinationen für den rezessiven Erbgang in Tabelle 6 dargestellt.

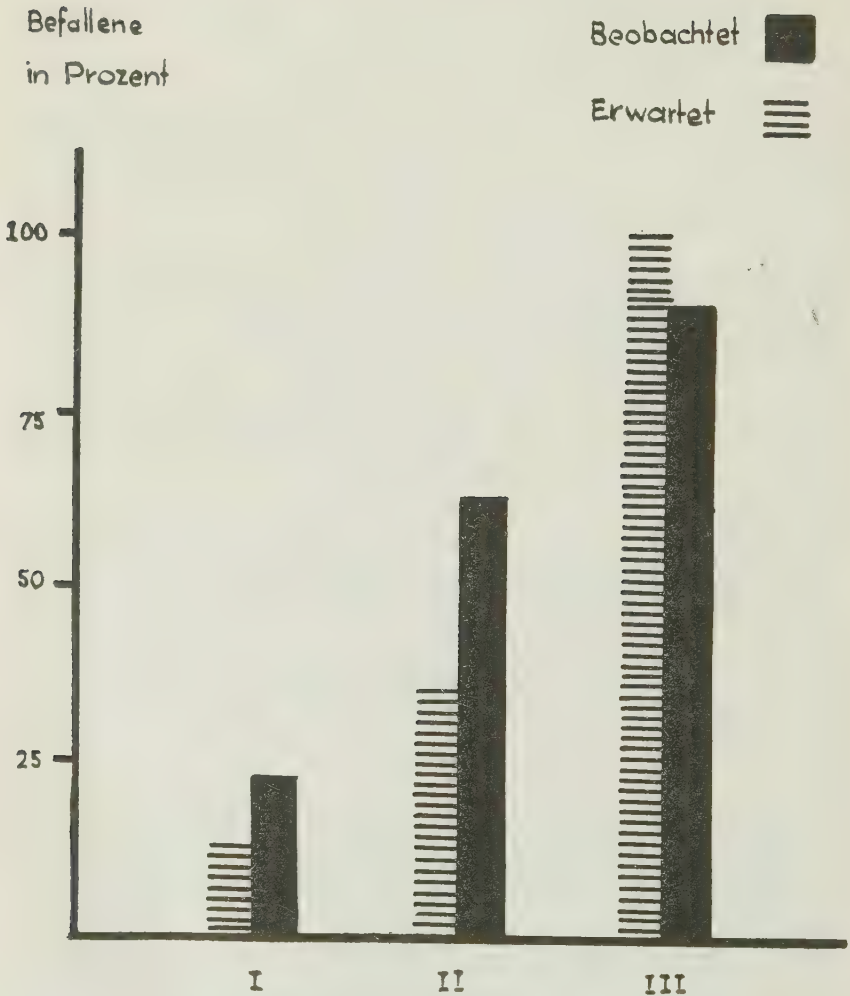
Obwohl die Unterschiede zwischen Beobachtungswerten suggestiv sind, ergeben kritische Verhältnisanalysen, wenn

- 1. kein Elternteil,
- 2. ein Elternteil und
- 3. beide Elternteile

befallen sind, statistisch signifikante Unterschiede. Diese Unterschiede stehen in Widerspruch zu den Häufigkeiten wie sie unter der Annahme der Null-Hypothese für rezessiven Erbgang erwartet werden.

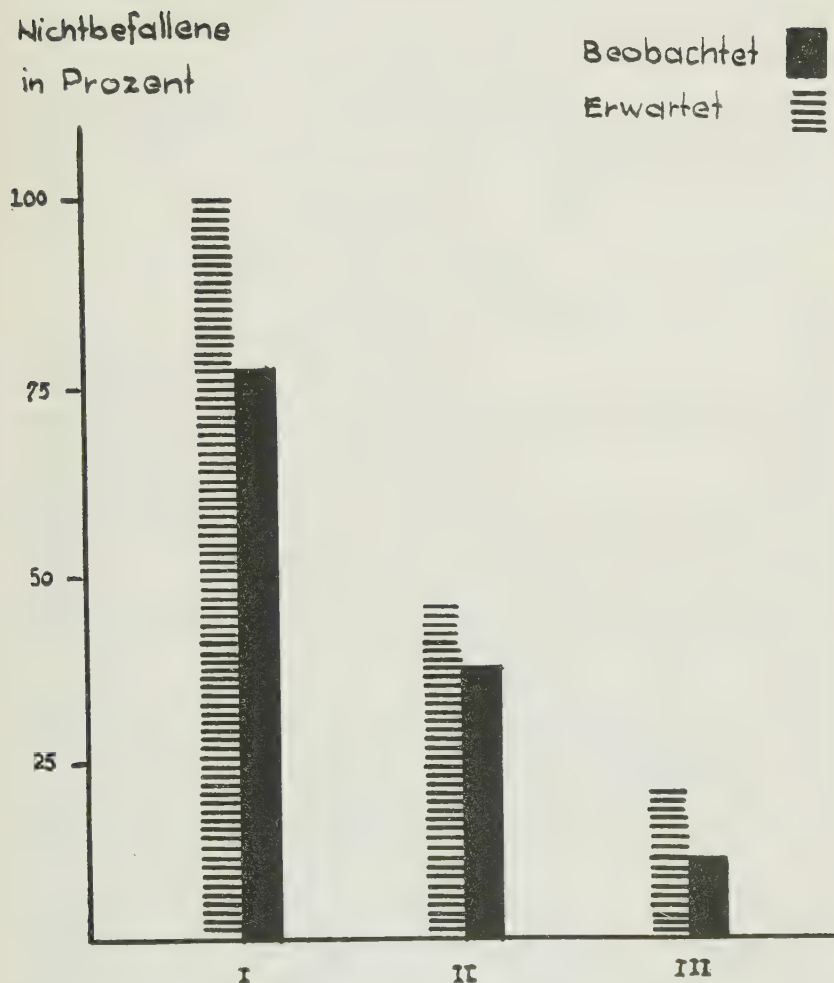
Wie aus Abb. 1 hervorgeht, liegen die Beobachtungswerte höher als die Erwartungswerte, wenn ein oder kein Elternteil befallen ist. Diese Tatsache würde vermuten lassen, daß inkomplete Penetranz keine Rolle spielen würde, da sonst die Beobachtungswerte kleiner sein müßten als die Erwartungswerte. Tatsächlich war dies in Gruppe III der Fall, wenn beide Eltern RA-positiv waren.

Abb. 1 nach SHIP (1965)



Vergleich erwarteter und beobachteter Häufigkeiten von chronisch rezidivierenden Aphthen (= RA) bei Nachkommen dreier Paarungskonstellationen bei rezessiver Vererbung (I = beide Eltern RA-negativ; II = ein Elternteil RA-positiv, ein Elternteil RA-negativ; III = beide Eltern RA-positiv).

Abb. 2 nach SHIP (1965)



Vergleich von erwarteter und beobachteter Häufigkeiten von chronisch rezidivierenden Aphthen (= RA) bei Nachkommen dreier Paarungskonstellationen für dominanten Erbgang (I = beide Eltern RA-negativ; II = ein Elternteil RA-positiv, ein Elternteil RA-negativ; III = beide Eltern RA-positiv).

Der Vergleich zwischen beobachtetem und zu erwartendem Befall mit rezidivierenden Aphthen (= RA) bei der Nachkommenschaft der vorher angeführten 3 Elternkombinationen für einen dominanten Erbgang wird in Tabelle 7 dargestellt.

Die Unterschiede zwischen den beobachteten und erwarteten Werten sind statistisch signifikant, wenn

1. beide Eltern RA-negativ,
2. ein Elternteil RA-positiv oder
3. beide Eltern RA-positiv

sind. Da diese Unterschiede mit den Erwartungswerten nicht übereinstimmen, muß die Null-Hypothese für die dominante Erbllichkeit verworfen werden. Die Beobachtungswerte sind bei allen Kombinationstypen wesentlich niedriger als die Erwartungswerte, weshalb diese Art der Vererbung sicher ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse sind in Abb. 2 nochmals graphisch dargestellt.

In Tabelle 8 sind die RA-positiven und RA-negativen Nachkommen nach Geschlecht aufgegliedert.

Die Unterschiede sind unbedeutend und lassen eine Geschlechtsgebundenheit nicht vermuten. Jedoch erfüllt das Verhältnis 1:1 von positiv zu negativ die Bedingung für rezessive Erbllichkeit.

In Tabelle 9 werden die möglichen Elterngruppen, ob befallen oder nicht, den Nachkommen gegenübergestellt.

Beim Befall beider Eltern ist die Wahrscheinlichkeit, mit der die Nachkommenschaft erkrankt, am größten. Diese Möglichkeit nimmt proportional ab, wenn nur noch ein oder gar kein Elternteil erkrankt ist. Auf der Basis der angegebenen Resultate kann keine absolut gültige Aussage hinsichtlich des Zutreffens einer der genetischen Hypothesen (rezessiver oder dominanter Erbgang) für diese Krankheit getroffen werden, da die Genfrequenz q aus dem Gesamtmaterial (Eltern und Nachkommenschaft) berechnet wurde. Außerdem waren nicht in allen

Fällen eindeutige Mitteilungen, ob die Eltern RA-positiv oder RA-negativ waren, zu erhalten. Die Möglichkeit einer genetischen Beziehung kann jedoch auf der Basis dieser Testergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Es bestehen starke Hinweise für eine Hypothese einer genetischen Ätiologie der rezidivierenden Aphthen (= RA), besonders im Hinblick auf multiple Gen-Kombinationen. Eine weitere Reihe von Beobachtungen muß daraufhin untersucht werden, bevor die Theorie eines rezessiven Erbganges vollständig ignoriert werden kann.

- a) Gleiches Verhältnis der befallenen Nachkommen;
- b) signifikant höhere Häufigkeit von rezidivierenden Aphthen bei Nachkommen nicht befallener Eltern.
- c) signifikant niedrigere Häufigkeit von rezidivierenden Aphthen bei Nachkommen nicht befallener Eltern;

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen:

Auf Grund der statistischen Berechnungen kann ein dominanter Erbgang ausgeschlossen werden. Für einen evtl. rezessiven Erbgang wurden widersprechende Ergebnisse erhalten; die Beobachtungswerte liegen höher als die Erwartungswerte, wenn ein Elternteil befallen ist, während im Falle der Erkrankung beider Eltern die Hypothese einer rezessiven Erblichkeit durchaus möglich wäre.

Die Hypothese der rezessiven Vererblichkeit der rezidivierenden Aphthen ist durch die vorliegende Untersuchung nicht zu verwerfen, jedoch bedarf die These eines autosomal rezessiven Erbgangs einer noch genaueren Untersuchung.

D. DISKUSSION

Auf die Frage einer Identität der *Bednarschen* Aphthen mit den habituellen Aphthen ist bisher in der Literatur nicht eingegangen worden.

Die Ätiologie beider Krankheiten ist bisher noch unbekannt, jedoch könnte die Unmöglichkeit, die beiden Krankheitsbilder ätiologisch

und pathogenetisch voneinander zu trennen, ein Argument für die mögliche Identität dieser Erkrankungen darstellen.

Während *Kilbourne* (1951), *Barill* und Mitarbeiter (1963) berichten, daß es gelungen sei, das Herpes simplex-Virus aus den Effloreszenzen der mit chronisch rezidivierenden Aphthen befallenen Patienten zu isolieren, gilt es in Deutschland als bewiesen, daß die habituellen Aphthen nicht infektiös sind (*Schuermann*, 1958).

Auch *Bednar* (1850) betonte, daß die von ihm beschriebenen Aphthen nicht infektiös sind. Mechanische Insulte (*Ehmann* und *Stickl*, 1960) oder eine katharrhalisch infizierte Schleimhaut sind die wichtigsten Auslösefaktoren (Realisationsfaktoren) dieser Erkrankung. Beide Affektionen sind auch in der Pathohistologie weitgehend identisch:

Es fehlen Kerneinschlüsse, wie sie etwa bei der Gingivostomatitis herpetica typisch sind. Das Epithel ist oberflächlich nekrotisiert. Es finden sich alle Zeichen einer unspezifischen fibrinösen und granulocytären Entzündung. Die habituellen Aphthen treten während oder nach der Pubertät meist zum ersten Mal auf, jedoch konnten sie von *Adrion* (1928) und *Lordick* (1935) auch schon bei Kleinkindern beobachtet werden. *Flusser* (1933) konnte diese Beobachtungen bestätigen.

Während die *Bednarsche* Aphthe, die nach einer netzartigen Gefäßinjektion im Isthmus faucium als kreisrundes Exsudat beginnt, nach 3-6 Tagen ihre größte Ausdehnung erreicht, dann eine von einem roten Hof begrenzte und mit Fibrin belegte Erosion bildet und ohne Narbe abheilt, auch morphologische Ähnlichkeit mit der habituellen Aphthe aufweist, so kann letztere selten einmal so tief ulcerieren, daß eine narbige Abheilung resultiert. Einen so schweren Verlauf scheint die *Bednarsche* Aphthe überhaupt nicht zu nehmen, da *Bednar* (1850) die Harmlosigkeit der Erkrankung dadurch unterstreicht, daß er es für überflüssig hält, überhaupt therapeutisch einzugreifen. Die Ursache für den unterschiedlichen Verlauf ist aber sicher darin zu suchen, daß bei Säuglingen eine weitaus sorgfältigere Hygiene betrieben wird und damit die Gefahr einer sekundären

Infektion weitaus geringer ist. Auch die Zahl der Effloreszenzen ist beiden Krankheitsbildern gemeinsam. Meist sind es 1-2, seltener 3-5 und sehr selten mehr als 5 Läsionen. Die größte Diskrepanz scheint in der Lokalisation der Effloreszenzen zu bestehen:

Während der Lieblingssitz der habituellen Aphthen die Schleimhautumschlagstellen sind, beobachtet man die *Bednarschen* Aphthen hauptsächlich im Isthmus faucium. Dieser Tatsache sollte man insofern vielleicht nicht allzu große Bedeutung zumessen, als *Bednar* (1850) ohnehin darauf hinweist, daß die Aphthen auch an der Oberfläche oder an der Spitze der Zunge vorkommen können, die dann den gleichen Verlauf nehmen wie die, welche am weichen Gaumen lokalisiert sind.

Wie die genetischen Untersuchungen gezeigt haben, besteht die Wahrscheinlichkeit eines rezessiven oder multifaktoriellen Erbgangs der rezidivierenden Aphthen bzw. eine vererbte Disposition der Mundschleimhaut an Aphthen zu erkranken. Vielleicht gibt uns gerade die Diskrepanz der Lokalisation der *Bednarschen* Aphthen und der habituellen Aphthen einen Hinweis, daß insbesondere noch ein mechanisches Moment für die Auslösung der Krankheit mitverantwortlich ist. Es sei daran erinnert, daß in der Kauphase Kräfte bis zu 120 kp/qcm zwischen den Zahnreihen frei werden, die über Nahrungspartikel in abgeschwächter Form auch auf die Schleimhaut übertragen werden können. Die Orte größter mechanischer Einwirkung sind beim voll bezahnten Individuum die Schleimhautumschlagstellen, beim Säugling der weiche Gaumen und die Zunge.

Man sollte sich stets der Problematik bewußt sein, die darin liegt, etwa nur aus der Symptomatik gültige Aussagen herleiten zu wollen. Es ist aber zu bedenken, daß wir hier noch nichts Besseres an die Stelle der symptomatischen Betrachtung setzen können. Es bleibt uns deshalb nichts übrig, als aus der statistischen Häufigkeit von Übereinstimmungen Schlußfolgerungen zu ziehen.

Auf Grund der Tatsache, daß sich für beide Krankheitsbilder hinsichtlich Ätiologie, Morphogenese, Pathohistologie und Krankheitsverlauf keine Unterschiede nachweisen lassen, kann mit großer

Wahrscheinlichkeit eine Identität angenommen werden. Dagegen spricht auch nicht die bei einem Großteil der Patienten vorhandene unterschiedliche Lokalisation, da sich eine Krankheit mit einheitlicher Ätiologie durchaus verschieden lokalisieren bzw. manifestieren kann. Bei großen Altersunterschieden sind Lokalisationsunterschiede keine Seltenheit. Die *Bednarschen* Aphthen sind also mit größter Wahrscheinlichkeit traumatisch ausgelöste *habituelle* Aphthen bei besonders disponierten Säuglingen und Kindern. Ein großer Teil letzterer dürfte später im Erwachsenenalter an chronisch-rezidivierenden Aphthen leiden. Nicht übersehen sollte werden, daß auch beim Erwachsenen habituelle Aphthen traumatisch bedingt sein können.

TABELLE 1 nach SCHUERMAN (1958)

Differentialdiagnose zwischen Stomatitis aphthosa und chronisch rezidivierenden Aphthen

Krankheit	Stomatitis aphthosa	chronisch rezidivierende Aphthen
Synonyma	St. serofibrinosa St. fibrinosa disseminata St. fibrinosa maculosa Dermatitis fibrinosa faciei Infektiöse Aphthen Gingivo-Stomatitis herpetica Mundfäule infektiös (z. z. Hausepidemien) Herpes-simplex-Virus (häufig: Herpes-Erstinfektionen)	Periadenitis mucosa chronicae recurrens Ulcus neuroticum mucosae oris Stomatitis neurotica chronica Aphthae resistentiae Dyspeptic ulcer Nichtinfektiöse Aphthen
Ätiologie	nicht infektiös, mitunter familiär auftretend Erbliches, „habituelles“, unregelmäßig dominantes Merkmal.	nicht infektiös, mitunter familiär auftretend Erbliches, „habituelles“, unregelmäßig dominantes Merkmal.
Histopathologie	Mikrobiologie: Größe der Elementarkörper etwa 100-130 m μ Züchtung des Virus in Gewebekulturen und auf der Chorionallantoismembran von Hühnerbruteiern gelingt. Positiver Grüterscher Cornealversuch am Kaninchen. Intracerebrale Infektion von Mäusen.	Auslösefaktoren: Psychische Traumen, Magen- und Darmstörungen, Menstruation, mechanische Insulte. Übertragungsversuch negativ.
	Ballonierende Degenerationen der Epithelien der Mundschleimhaut, Riesenzellbildung, eosinophile intranucleäre Einschlusskörper in den Epithelzellen.	Insgesamt banal! Keine Kerneinschlüsse. Meist oberflächlich nekrotisiertes Epithel, aber auch tiefes Ulcus. Alle Zeichen einer unspezifischen fibrinösen und granulocytären Entzündung.

Krankheit	Stomatitis aphthosa	chronisch rezidivierende Aphthen
Bevorzugtes Lebensalter	Meist ältere Säuglinge und Kleinkinder bis zum 5. Lebensjahr. Selten Erwachsene. Oft erkranken mehrere Geschwister gleichzeitig.	Meist Erwachsene, selten Kinder.
Verlauf	Akut, selten ein Rezidiv, fast nie mehrere Rezidive, nie chronisch-rezidivierend.	Chronisch rezidivierender Verlauf des Gesamtbildes über Jahre und Jahrzehnte. Verlauf des Einzelelementes akut.
Zahl der Effloreszenzen	Zahlreiche Effloreszenzen (20 bis 50 und mehr).	Meist 1-2 Effloreszenzen, seltener 3-5, sehr selten mehr als 5.
Morphe	Einzelelement regelmäßig, rund oder oval. Oberflächliche Erosion, Belag gegen die Umgebung erhaben, „Substanzvermehrung“, schmaler, roter, bandförmiger Hof.	Einzelelement unregelmäßig, zackig, schlitzförmig, winklig. Tiefes, evtl. unterminiertes Ulcus, Belag gegen die Umgebung deutlich eingesunken, „Substanzverlust“, breiter, roter, infiltrierter Hof.
Weitere klinische Merkmale	Schmerzhaft. Begleitende Gingivitis und Stomatitis. Foetor ex ore, Blutungsneigung, Speichelfluß, „Mundfäule“.	Sehr schmerzhaft. Keine nennenswerte Stomatitis, kein Foetor ex ore, kein Speichelfluß, keine „Mundfäule“.

Krankheit	Stomatitis aphthosa	chronisch rezidivierende Aphthen
Lokalisation (Mundschleimhaut)	Lieblingssitz: vordere Mundhöhle (Vestibulum oris).	Lieblingssitz: Schleimhaut-Umschlagstellen, „Taschen“.
Sitz von Effloreszenzen außerhalb der Mundhöhle	Lippensaum (herpes simplex labialis), Gesichtshaut (H. s. faciei), Vulva (Vulvitis herpetica), Finger (Herpes-Paronychien).	Lippensaum und äußere Haut stets frei.
Allgemein- erscheinungen	Off Fieber, Unruhe, Reizbarkeit.	keine
Lymphknoten- beteiligung	In der Regel Schwellung der regionären Lymphknoten.	Sehr oft druckempfindliche, geschwollene, regionale Lymphknoten.
Abheilung	Meist schnelle Heilung ohne Narben.	Langsame Heilung evtl. mit Narben.
Immunität	Ausbildung einer Infektionsimmunität. Serologisch sind komplementbindende Antikörper nach der Infektion nachweisbar. Herpesvirus wird durch Immunsrum neutralisiert (Neutralisationstest).	Anscheinend keine (nicht infektiös).
Differentialdiagnose	Varicellen, Maul- und Klauenseuche.	Trisymptomenkomplex von <i>Behçet</i> , solitäre metastatische Aphthen.

Anmerkung: In enger Anlehnung an die Tabellen in der Monographie von *Schuermann* (1958).

TABELLE 2 nach STERN (1960)

Häufigkeiten für einen dominanten Erbgang der rezidivierenden Aphthen (= RA)

Phänotyp: Eltern	Genotyp*	Häufigkeit	Verteilungshäufigkeit	Befallene Nachkommenschaft
I. RA-neg. x RA-neg.	aa x aa	$q^2 \times q^2 = q^4$	0	0
II. RA-pos. x RA-neg.	AA x aa Aa x aa	$2(p^2 \times q^2) = 2p^2q^2$ $2(pq \times q^2) = 4pq^3$	1 $1/2$	$2p^2q^2$ $2pq^3$
III. RA-pos. x RA-pos.	AA x AA AA x Aa Aa x Aa	$p^2 \times p^2 = p^4$ $2(p^2 \times 2pq) = 4p^3q$ $2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	1 1 $3/4$	p^4 $4p^3p$ $4/3p^2q^2$
Kombinationstypen				
Erwartete Häufigkeit für RA-neg.				
Alle				
$(RA-neg.)/(RA-pos. + RA-neg.) = 2pq^3/(2p^2q^2 + 4pq^3) = q/(1 + q)$				
$(RA-neg.)/(RA-pos. + RA-neg.) = (p^2q^2)/(p^4 + 4p^3q + 4p^2q^2) = [q/(1 + q)]^2$				
Auf Eltern und Geschwistern basierende Allelhäufigkeiten werden bei dominantem Erbgang wie folgt berechnet:				
RA-pos.	(Aa, AA)	$= p^2 + 2pq = \text{Allelhäufigkeit} = p$		
RA-neg.	(aa)	$= q^2 = \text{Allelhäufigkeit} = q$		
$q^2 = 0.70; q = 0.84$				

* A dominantes Allel = p
a rezessives Allel = q

TABELLE 3 nach LILIENFELD (1962)

Häufigkeiten für einen rezessiven Erbgang der rezidivierenden (habituellen) Aphthen (= RA)

Phänotyp	Genotyp*	Häufigkeit	Verteilungs- häufigkeit	Befallene Nachkommenschaft
RA-neg.	AA x AA	$p^2 \times p^2 = p^4$	0	0
RA-neg.	AA x Aa	$2(p^2 \times 2pq) = 4p^3q$	0	0
	Aa x Aa	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	$1/4$	p^2q^2
RA-neg.	AA x aa	$2(q^2 \times p^2) = 2p^2q^2$	0	0
RA-pos.	aa x Aa	$2(q^2 \times 2pq) = 4pq^3$	$1/2$	$2pq^3$
RA-pos. RA-pos.	aa x aa	$q^2 \times q^2 = q^4$	1	q^4
Auf Eltern und Geschwistern basierende Allelhäufigkeit werden wie folgt berechnet: RA-pos. (aa) = $1/q^2$ = Allelhäufigkeit, q. RA-neg. (Aa, AA) = $2pq + q^2$ = Allelhäufigkeit, p; $q^2 = 0.30$; $q = 0.55$				

* A dominantes Allel = p
a rezessives Allel = q

TABELLE 4 nach SHIP (1965)

Zahlenmäßige Aufstellung der untersuchten Probanden mit ihren
nach Geschlecht aufgegliederten Nachkommen

Nachkommen	Elterngruppen					
	I		IIa		IIb	
RA	RA-neg. Vater	RA-neg. Mutter	RA-pos. Vater	RA-neg. Mutter	RA-neg. Vater	RA-pos. Mutter
						III
						RA-pos. Vater
						RA-pos. Mutter
Positive Probanden	95		40		79	282
Negative Probanden	1		7		14	297
Summe der Probanden	96		47		93	579
Pos. Söhne	112		40		70	197
Pos. Töchter	99		42		58	126
Summe aller pos. Kinder	211		83		128	323
Neg. Söhne	14		24		52	616
Neg. Töchter	10		16		33	464
Summe aller neg. Kinder	24		40		85	1.080
Summe aller Kinder	235		123		213	1.403

TABELLE 5 nach SHIP (1965)

Verteilung der Nachkommenschaft hinsichtlich der Häufigkeit der beobachteten Kombinationstypen

Kombinationstypen	Eltern (Anzahl)	Zahl der Nachkommen		Summe
		RA-pos.	RA-neg.	
I. (RA-neg. x RA-neg.)	579	323	1,080	1,403
II. (RA-pos. x RA-neg.)	140	211	125	336
III. (RA-pos. x RA-pos.)	96	211	24	235
Summe		745	1,229	1,974
alle Eltern		332	1,298	1,630
alle Eltern und Nachkommen				
von 815 Familien		1,077	2,527	3,604
Prozent		0,30	0,70	1,00
dominante Erblichkeit		q^2		
rezessive Erblichkeit		$(q = 0.84)$		
		q^2		
		$(q = 0.55)$		

TABELLE 6 nach LILIENFELD (1962)

Prüfung eines rezessiven Erbgangs der rezidivierenden Aphthen (= RA)

I	II	III	IV	V	VI
Elternkombination	Erwartete Häufigkeit für RA-pos. Nachkommensch.	Erwartete Häufigkeit für RA-pos. Nachkommensch.	Beobachtete Häufigkeit für RA-pos. Nachkommensch.	Kritisches Verhältnis Z	$P_{\min}$ untere Wahrscheinlichkeitsgrenze
I. Beide Eltern RA-neg.	$(q/1 + q)^2$	0.12	0.23	7.95	L. T. 0.01
II. Ein Elternteil RA-neg.; ein Elternteil RA-pos.	$q/1 + q$	0.35	0.63	10.33	L. T. 0.01
III. Beide Eltern RA-pos.	alle	alle	0.90	3.09	L. T. 0.01
Alleelhäufigkeit $q = 0.55$; $p = 0.45$					

TABELLE 7 nach STERN (1960)

Prüfung eines dominanten Erbgangs der rezidivierenden Aphthen (= RA)

Elternkombination	Erwartete Häufigkeit bei der Nachkommenschaft		Häufigkeitsgleichung für RA-neg. Nachkommensch.	Erwartete Häufigkeit bei RA-neg.	Beobachtete Häufigkeit bei RA-neg.	Kritisches Verhältnis Z	P min untere Wahrscheinlichkeitsgrenze
	RA-pos.	RA-neg.					
I. Beide Eltern RA-neg.		alle	alle	1.0	0.77	34.02	L. T. 0.01
II. Ein Elternteil RA-neg.; ein Elternteil RA-pos.	$2pq^3 + 2p^2q^2$	$2pq^3$	$q/(1 + q)$	0.46	0.37	4.30	L. T. 0.01
III. Beide Eltern RA-pos.	$p^4 + 3p^2q^2 + 4p^3q$	p^2q^2	$[q/(1 + q)]^2$	0.21	0.10	7.52	L. T. 0.01
Allelhäufigkeit $q = 0.84$; $p = 0.16$ (siehe Tab. 3)							

TABELLE 8 nach SHIP (1965)
Geschlechtsverteilung RA-pos. und RA-neg. Nachkommen

Probanden	RA-pos.	RA-neg.	Verhältnis Pos. : Neg.	Prozent Positiv
Männer	377	415	1 : 1.10	47.6
Frauen	288	308	1 : 1.06	48.3
Summe	665	723	1 : 1.08	47.9

TABELLE 9 nach SHIP (1965)
Verteilung RA-pos. Nachkommen von verschiedenen elterlichen
Paarungskonstellationen für rezidivierende Aphthen (= RA)

Elterliche Paarungskonstellationen	Wahrscheinlichkeit der erkrankten Nachkommenschaft
Beide Eltern befallen	0.90
ein Elternteil befallen	0.63
keiner der Eltern befallen	0.23

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der Frage, inwieweit die *Bednarschen* Aphthen mit den chronisch rezidivierenden Aphthen identisch sind.

Nach Darstellung der Originalarbeit von *Bednar* (1850) werden die Ätiologie, Morphogenese, Pathohistologie und der klinische Verlauf der beiden Krankheitsbilder ausführlich abgehandelt; bei den rezidivierenden Aphthen wird insbesondere die Frage der Erbllichkeit eingehend erörtert.

In der sich anschließenden Diskussion kommt der Verfasser anhand eines Vergleichs von Ätiologie, Morphogenese, Pathohistologie, Zahl der Effloreszenzen und dem klinischen Verlauf zu der Schlußfolgerung, daß es sich nicht um verschiedene Erkrankungen, sondern um *ein* Krankheitsbild handelt, das sich je nach Alter der Betroffenen evtl. mit unterschiedlicher Lokalisation manifestiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- Adrion, W.:* Aphthen (Stomatitis maculo-fibrinosa).
In: Neue Deutsche Klinik, Bd. 1, S. 503, Urban und
Schwarzenberg Verlag, Berlin 1928.
- Aretacus:* Zit. nach *Eitminaviçiuté, L.* Erblichkeit bei rezidi-
vierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 8, 1949.
- Baginsky, A.:* Lehrbuch der Kinderkrankheiten. IV. Auflage, S. 652,
Verlag Friedrich Wreden, Berlin 1892.
- Bamberger:* Virchows Handbuch der Pathologie und Therapie.
Band VI, 1. Abt., 2. Aufl. S. 34, 1864.
- Barile, M. F.,*
Graykowsky, E. A.,
Driscoll, E. J. und
Riggs, D. B. L.: Form of Bacteria Isolated From Recurrent Aphthous
Stomatitis Lesions. Oral Surg. 16, 1395 (1963).
- Becker, A.:* Wie sind die chronisch rezidivierenden Aphthen zu
behandeln? Dtsch. med. Wschr. 82, 1240 (1957).
- Bednar, A.:* Aphthen der Mundhöhlenschleimhaut.
In: Die Krankheiten der Neugeborenen und Säug-
linge. I. Band, S. 104, Carl Gerold und Sohn Verlag,
Wien 1850.
- Beller, K.:* Besteht ein Zusammenhang zwischen *Bednarschen*
Aphthen und Maul- und Klauenseuche?
Die Medizinische I, S. 134 (1952).
- Berberich, J.:* Lehrbuch der Mund- und Rachenkrankheiten.
Hrsg. J. Berberich, S. 424, 1932.
- Bergmann, S. A.:* Topical application of hydrocortisone acetate in the
treatment of aphthous ulcers.
Dental Digest 60, 60 (1954).
- Bohn, H.:* Mundkrankheiten. In: *Gerhardt*, Handbuch der Kin-
derkrankheiten. IV. Band, 2. Abt., 1880.
- Bouloy:* Zit. nach *Eitminaviçiuté, L.* Erblichkeit bei rezidi-
vierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 8, 1949.

- Brachmann, F.:* Die Therapie der chronisch rezidivierenden Aphthen mit Vitamin B₁₂.
Zahnärztl. Welt, Jg. 9, S. 58 (1954).
- Bumiller, O. E.:* Zwei neue Mundkrankheiten. DZZ 7, 801 (1952).
- Cachera, R.:* A propos du traitement des aphtes récidivants de la bouche. Action de la Vitamine P. -P.
Ref. im Zbl. Hautkrk. 63, 588 (1940).
- Cahn, L. R.:* The histopathology of some common oral mucuous membrane lesions. Dental Cosmos 78, 51/58, 1936.
- Collings, C. K.*
und Stout, W. C.: Treatment of solitary and recurrent oral aphthae with terramycin mouthwash.
J. Periodont. 25, 96 (1954).
- Darrier, J., Civatte, A.*
und Tzanck, A.: Dermatologie.
Med. Verlag Huber, 2. Auflage, Bern 1949.
- Degos, R.:* Traitement des aphtes et de l'aphtose par la vitamine C intraveineuse à hautes doses.
Bull. Soc. franç. dermat. Syph. 58, 21 (1951).
- Dodd K., Johnston, L. M.*
und Buddingh, G. J.: Herpetic stomatitis. J. Pediatr. 12, 95 (1938).
- Duges:* Zit. nach *Eitminaviçiutė, L.* Erblichkeit bei rezidivierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 8, 1949.
- Dumas, P.*
und Drouin, M.: Traitement de divers Syndromes douloureux buccaux par la vitamine B₆.
Ann. odont. stomat. Lyon 18, 187 (1961).
- Ehmann, B.*
und Stickl, H.: Kinderärztliches zur Aphthe: Ihre Symptomatik und Bedeutung. Landarzt 36, 966 (1960).
- Eitminaviçiutė, L.:* Erblichkeit bei rezidivierenden Aphthen.
Inaug. Diss. Tübingen 1949.
- Epstein, A.:* Über Erithelperlen in der Mundhöhle neugeborener Kinder. Zeitschrift f. Heilkunde, I. Band, S. 59,
Prag 1880.
- Fieux:* Zit. nach *Kaiserling, C.* In: Handbuch der spez. path. Anatomie (Herausgeb. Henke, Lubarsch) IV. Band, 2. Teil, S. 70, Verlag Julius Springer, Berlin 1928.
- Flusser, E.:* Habituelle und infektiöse Aphthen.
Münch. med. Wschr. 35, 1483 (1930).

- Fraenkel, E.:* Über die sog. Stomatitis aphthosa, besonders in anatomischer und ätiologischer Beziehung. Virchows Archiv 113, 484 (1888).
- Frese, O.:* Über eine eigenartige Erkrankung der Mund- und Rachenschleimhaut. Z. Laryng. Rhinol. 3, 455 (1911).
- Gans, O.:* Zur Ätiologie der Stomatitis aphthosa. Klin. Wschr. 3, 447 (1924).
- Good:* Zit. nach *Eitminaviçitüé, L.* Erblichkeit bei rezidivierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 8, 1949.
- Grabinski, M.:* Über besondere Haut- und Schleimhauterscheinungen bei Aphthen und aphthenähnlichen Erkrankungen. Inaug. Diss. Frankfurt, 1941.
- Greither, A.:* Dermatologie der Mundhöhle und der Mundumgebung. Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 82, 1955.
- Greve, H. Chr.:* Erörterungen über die Diagnose von Aphthen, Herpes und Soor. DZZ 2, 84 (1947).
- Guyon:* Zit. nach *Henoch, E.*
In: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 6. Auflage, S. 7, S. 15, Verlag August Hirschwald Berlin 1892.
- Haensch, R.:* Chronisch rezidivierende Aphthosis (einschl. *Behçets* Trisymptomenkomplex). Derm. Wo. 128, 1177 (1953). Arch. Derm. und Syph. 195, 362 (1953).
- Hager, D. C.:* Recurrent oral ulcers. J. Americ. med. Ass. 171, 495 (1959).
- Hattemer, J. A.:* Über die mögliche gesundheitliche Schädigung durch zahnerhaltende Maßnahmen. Die Med. 22, 814 (1956).
- Henoch, E.:* Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. 2. Auflage, S. 425. Verlag August Hirschwald Berlin 1888.
- Henoch, E.:* Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. 6. Auflage, S. 7, S. 15. Verlag August Hirschwald Berlin 1892.
- Hentze, A.:* Die Entzündung der Mundschleimhaut. Fortschr. d. Zahnheilk. 1, 603 (1932).
- Herrmann, F.:* Die Aphthen. In: Lehrbuch der Mund- und Rachenkrankheiten. Bearb. v. J. Berberich, S. 423, G. Thieme Verlag Leipzig 1932.

- Höring, F. O.: Ätiologie der Stomatitis aphthosa. Dtsch. med. Wschr. 77, 1030 (1952).
- Höring, F. O.: Rezidivierende Stomatitis oder chronisch rezidivierende Aphthen. Dtsch. med. Wschr. 80, 763 (1955).
- Jacobi, A.: Stomatitis neurotica chronica. Tr. A. Am. Physicians 9, 279-287 (1894).
- Jadassohn, J.: Über Stomatitis aphthosa (fibrinosa, pyogenes und impetiginosa). 73. Jahresbericht d. Schles. Ges. f. vaterländische Kultur, S. 89-92 (1896).
- Jordan, A. (Moskau): Rezidivierende Aphthen bei Erwachsenen. Arch. Derm. und Syph. 168, 330 (1933).
- Kaiserling, C.: Bednarsche Aphthen. In: Handbuch der spez. path. Anatomie (Herausgeber Henke und Lubarsch) IV. Band, 2. Teil, S. 70, 1928.
- Kern, J.: Behandlung von Aphthen. Ärztliche Praxis, München, 12, 822 (1960).
- Kienholz, M.: Untersuchungen über antibakterielle Substanzen aus Meerrettich, Kapuzinerkresse und Gartenkresse. Archiv f. Hygiene, 141. Bd., Heft 3, S. 182/197 (1957).
- Kilbourne, E. D.: Primary herpes simplex infection of the adult with a note on the relation of herpes simplex virus to recurrent aphthous stomatitis. Arch. Inf. Med., Chicago, 88, 495 (1951).
- Klein: Zit. nach Eitminavičiūtė, L. Erblichkeit bei rezidivierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 14, 1949.
- Knierer, W.: Aphthenbildung beim Kleinkind. Ärtzl. Praxis, München, 10, 287 (1958).
- Kochs, A. G.: Über die Vererbung der habituellen Aphthen. Münch. med. Wschr. 87, 1080 (1940).
- Krüger, H. R. und Rennefarth, I.: Die Prednisolonbehandlung der chronisch rezidivierenden Aphthen. DZZ 16, 941 (1961).
- Kumer, L.: Über die Ätiologie der Stomatitis aphthosa. Wien. klin. Wsch. 45, 651 (1932) und 47, 711 (1933).

- Kumer, L.:* Aphthen und aphthöse Erkrankungen der Mundschleimhaut. Arch. Dermat. 182, 69 (1941).
- Kumer, L.:* Über Aphthenkrankheiten. Med. Klin. 39, 342 (1943).
- Künzel, W.:* Behandlung der Aphthenkrankheiten. Zahnärztl. Praxis 8, 3 (1957).
- Kurtz, E.:* Über die Unterscheidbarkeit aphthöser Mundkrankheiten und verwandter Zustände. Inaug. Diss. Heidelberg 1955.
- Lammert, K. H.:* Stomatitis aphthosa recidivans. Dtsch. Stom. 6, 543 (1956).
- Landgraf, E.:* Neue Gesichtspunkte zur Ätiologie der Aphthen. Z. Stom. 19, 1207 (1933).
- Leppert, R.:* Untersuchungen und Beobachtungen über chronisch rezidivierende Aphthen in der Mundhöhle. Inaug. Diss. München 1934.
- Lilienfeld, A. M.:* The Section on Sampling Techniques and Significance Tests. In: Methology in Human Genetics, ed. W. J. Burdette, pp. 3-16 San Francisco: Halden-Day, Inc. (1962).
- Lippe, E.:* Stomatitis aphthosa bzw. herpetica. Schweiz. med. Wschr. 78, 40 (1948).
- Löblowitz, J.:* Ulcus neuroticum mucosae oris (chron. Aphthen). Arch. f. Dermat. 102, 190 (1910).
- Löblowitz, J.:* Ulcus neuroticum mucosae oris. Arch. Derm. Syph. (N. Y.) 102, 191 (1910).
- Lordick, H.:* Habituelle stomatitis aphthosa. Dtsch. med. Wschr. 61, 1804 (1935).
- Mainka, J.:* Die Ätiologie der Aphthen. Inaug. Diss. Hamburg 1936.
- Mann, E.:* Zur Therapie der chronisch rezidivierenden Aphthen mit Vit. B₁₂. Zahnärztl. Welt, Konstanz, 9, 458 (1954).
- Mathis, H. und Herrmann, D.:* Beitrag zur Morphogenese der Aphthen. DZZ 17, 134 (1962).

- Mercurialis:* Zit. nach *Eitminaviçituté, L.* Erbllichkeit bei rezidivierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 8, 1949.
- Mierau, H. D.:* Lokale Behandlung chronisch rezidivierender Aphthen. Zahnärztl. Praxis, München, 13, 100 (1962).
- v. Mikulicz, J. und Kümmel, W.:* Die Krankheiten des Mundes. G. Fischer, Jena 1898.
- v. Mikulicz, J. und Kümmel, W.:* Die Krankheiten des Mundes. 4. Aufl., S. 57, G. Fischer, Jena 1922.
- Moldenhauer:* Zit. nach *Henoch, E.*
In: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 6. Auflage, S. 7, S. 15, Verlag August Hirschwald Berlin 1892.
- Nasemann, Th.:* Chronisch rezidivierende Aphthen und Stomatitis aphthosa.
Zur Ätiologie, Diagnose, Klinik und Therapie. Praxis 40, 933 (1958).
- Natzel, R.:* Die Behandlung der Stomatitis aphthosa. Ärztl. Praxis 5, 7 (1953).
- Oppenheim, M.:* Rezidivierende Aphthen. Zahnärztl. Rundschau, S. 1980 (1937).
- Osswald, M.:* Zur Behandlung aphthöser Mundschleimhauterkrankungen. ZW 58, 398 (1957).
- Paillart:* Zit. nach *Eitminaviçituté, L.* Erbllichkeit bei rezidivierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 8, 1949.
- Paschke, J.:* Über Veränderung der Mundschleimhaut und ihre Blutungsbereitschaft während der Menstruation. Deutsch. zahnärztl. Wschr. S. 215 (1934).
- Pollak:* Referat (Antworten). Zahnärztl. Rundschau S. 932 (1927).
- Port, Th.:* Habituelle Stomatitis aphthosa. ZW/R 58, 335 (1957).
- Port, G. und Euler, H.:* Lehrbuch der Zahnheilkunde. S. 555, Verlag J. F. Bergmann Wiesbaden 1915.
- Port, G. und Euler, H.:* Lehrbuch der Zahnheilkunde. Die Erkrankungen der Weichteile des Mundhöhlenbereiches. 5. Aufl., S. 374/403, J. F. Bergmann, München 1934.

- Priebe, C.:* Behandlung von Aphthen.
Ärztl. Praxis München, 12, 445 (1960).
- Rebel, H. H.:* Das deutsche ärztl. period. Schrifttum (über Aphthen)
DZZ 16, 1622 (1960).
- Sachsse, H.:* Zur Behandlung der Stomatitis aphthosa.
Ärztl. Praxis 5, 56 (1953).
- Schmidt, H. J.:* Habituelle Aphthen. DZZ 13, 204 (1958).
- Schmidt, H. J.:* Habituelle Stomatitis aphthosa.
Zeitschr. Stomat. 38, 222 (1940).
- Schmidt-Gärtner, A.:* Zur Frage der Entstehung und Behandlung der habituellen Aphthen. Inaug. Diss. Gießen 1961.
- Schmittinger, F.:* Beitrag zur Behandlung der rezidivierenden Aphthen.
Derm. Wschr. 123, 313 (1951).
- Schuermann, H.:* Chronisch rezidivierende Aphthen.
In: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.
(Herausgeb. Häupl, K., W. Meyer, K. Schuchardt)
II. Bd.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. S. 671, Urban und Schwarzenberg Verlag, München 1955,
- Schuermann, H.:* Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.
2. Aufl. S. 101, Urban und Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 1958.
- Schulze, Chr.:* Chronisch rezidivierende Aphthen.
In: Handbuch der Humangenetik.
(Herausgeb. P. E. Becker) Bd. II, S. 433,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1964.
- Ship, I.:* Inheritance of aphthous ulcers of the mouth.
J. Dental Research 44, 837 (1965).
- Sohr, A.:* Az aphthák és egyes endokrin szervek működésének összefüggése. (Der Zusammenhang zwischen Aphthen und der Tätigkeit einzelner endokriner Organe.)
Fogorv. szemle, Budapest, 51, 212 (1958).
- Sohr, A.:* Az aphtha és a mellékvese hypofunkciójának összefüggése. (Der Zusammenhang zwischen Aphthen und Hypofunktion der Nebenniere.)
Fogorv. szemle, Budapest, 52, 174 (1959).

- Sohr, A.:* Beziehungen zwischen Aphthen und endokrinen Funktionen.
Zahnärztl. Rundschau, Berlin, 69, 215 (1960).
- Stepp, W.:* Stomatitisformen als Ausdruck von Vitaminmangel.
Münchn. med. Wschr. S. 1279 (1936).
- Stern, C.:* The Hardy-Weinberg Law.
In: Principles of Human Genetics.
Chap. 10. San Francisco: H. W. Freeman u. Co. (1960).
- Stiebert, H.
und Schneider, G.:* Die Wirkung des Follikelhormons (Progynon) im
allgemeinen und speziell bei Erkrankungen der Mundhöhle.
Deutsch. zahnärztl. Wschr. 46, S. 89 u. 109 (1943).
- Strandberg, J.:* Familiär auftretende rezidivierende Schleimhautulce-
ration im Mund und Rachen. Derm. Z. 18, 833 (1911).
- Sturm, H.:* Zur Differentialdiagnose und Ätiologie der Aphthen,
der Stom. ulcerosa und des Herpes palatinus.
DZZ 14, 477 (1947).
- Sutton, R. L. sen.:* Periapical abscess with extension.
J. Cut. Dis. 29, 65, 1911.
- Sylvius:* Zit. nach *Eitminaviçituté, L.* Erblichkeit bei rezidi-
vierenden Aphthen. Inaug. Diss. Tübingen, S. 8, 1949.
- Thierry:* Zit. nach *Henoch, E.*
In: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 6. Auflage,
S. 7, S. 15, Verlag August Hirschwald Berlin 1892.
- Tholuck, H. J.:* Entstehung und Wirkung elektr. Ströme im Munde.
Münchn. med. Wschr. 13, 518 (1925).
- Tholuck, H. J.:* Chronisch rezidivierende Aphthen.
Zahnärztl. Rundschau, S. 1740 (1929).
- Thoma, K.:* Oral Pathology. 4. Aufl., Mosby Comp., 1954.
- Ullmann, K.:* Über einen Fall von chronisch-akuten aphthösen
Mundschleimhautaffektionen (Oidio mucosae) bei
einer 58jährigen Pemphiguskranken.
Arch. Derm. u. Syph. 152, 247 (1926).
- Weinberger, W.:* Zur Diagnose und Therapie aphthöser Affek-
tionen der Mundschleimhaut.
Zeitschr. Stom. 33, 628 (1935).

- Wolf, H.:* Über die Behandlung der chronisch rezidivierenden Aphthen und des hartnäckigen Soors der Mundschleimhaut. DZZ 1, 358 (1946).
- Wolff, G.:* Behandlungen und Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der habituellen Stomatitis aphthosa. Med. 22, 758 (1952).
- Zöllner, St.:* Über das periodische Auftreten aphthöser Affekte in der Mundhöhle sonst Gesunder. Inaug. Diss. Würzburg, 1931.

Zum Abschluß sei mir erlaubt, Herrn Professor Dr. med. Carl Georg *Schirren* für die Erlaubnis der Durchführung der Arbeit in seiner Klinik zu danken.

Besonders verbunden bin ich meinem Referenten, Herrn Professor Dr. Theodor *Nasemann* für die Überlassung des Themas und seinen jederzeit wohlwollenden Rat.

Für wertvolle Literaturhinweise bin ich Herrn Professor Dr. F. *Vogel* und Herrn Dr. H. J. *Schmidt* zu besonderem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 9. 4. 1936 wurde ich in München als Sohn des Zahnarztes Eugen Hüngrerle und seiner Ehefrau Margarete, geb. Stadler, geboren. In München besuchte ich von 1942 bis 1946 die Pestalozzi-Volksschule, trat 1946 in das Alte Realgymnasium über und bestand 1954 das Abitur.

Vom Wintersemester 1954/55 an studierte ich in München Zahnheilkunde, legte nach dem dritten Semester die Vorprüfung ab und beendete 1959 mein zahnmedizinisches Studium mit dem Staatsexamen. Am 21. 12. 1960 promovierte ich zum Dr. med. dent.

1963 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Am 21. 8. 1964 verheiratete ich mich mit Fräulein Käthe Woerndle, Tochter des Zahnarztes Walter Woerndle und seiner Ehefrau Lilly, geb. Asmus, aus Quakenbrück (Niedersachsen).

Am 14. 2. 1966 wurde unsere Tochter Frauke, Carola geboren.

CHAPTER I

The first part of the book is devoted to a general survey of the history of the subject. It begins with a brief account of the early attempts to explain the phenomena of life, and then proceeds to a more detailed examination of the various theories which have been advanced from time to time. The author shows how the scientific method has been applied to the study of life, and how the various branches of biology have developed from the general principles which have been established.

In the second part of the book, the author discusses the various theories which have been advanced to explain the origin of life. He begins with the theory of spontaneous generation, and then proceeds to the theory of biogenesis. He shows how the scientific method has been applied to the study of the origin of life, and how the various branches of biology have developed from the general principles which have been established.

The third part of the book is devoted to a general survey of the history of the subject. It begins with a brief account of the early attempts to explain the phenomena of life, and then proceeds to a more detailed examination of the various theories which have been advanced from time to time. The author shows how the scientific method has been applied to the study of life, and how the various branches of biology have developed from the general principles which have been established.

In the fourth part of the book, the author discusses the various theories which have been advanced to explain the origin of life. He begins with the theory of spontaneous generation, and then proceeds to the theory of biogenesis. He shows how the scientific method has been applied to the study of the origin of life, and how the various branches of biology have developed from the general principles which have been established.

